心理科学进展 2018, Vol. 26, No. 8, 1429–1437
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2018.01429

COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁的关系*

刘迪迪 王美萍 陈 翩 张文新
(山东师范大学心理学院，济南 250014)

摘 要 抑郁的发生具有重要的遗传学基础。COMT 基因 Val158Met 多态性是抑郁的重要候选基因位点。目前有关 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的研究主要采用单基因设计、单基因–环境设计以及多基因–环境设计。有资料显示负性情绪偏向及其相关脑区可能在 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间起中介作用，但具体机制仍有待探究。未来研究可以进一步考察被试的种族、年龄和性别等因素对 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的调节作用，并通过采用多基因–环境设计，综合运用积极与消极环境指标等措施深入考察负性情绪偏向和相关脑区在 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间的作用及其机制。

关键词 COMT 基因；抑郁；负性情绪偏向；脑机制；Val158Met 多态性
分类号 B845

1 引言

抑郁是一种世界范围内普遍存在的情绪障碍，它在人群中的终身患病率(lifetime prevalence)为 2%~15% (Moussavi et al., 2007)。作为一种心理健康问题，抑郁不仅会影响个体的学校适应或社会适应(Jankowska et al., 2015; Ohtani et al., 2015)，严重时还会导致自残或自杀行为。此外，重性抑郁(major depressive disorder, MDD)还会增加心血管疾病的发病率，致使抑郁患者的死亡率升至 80% (Penninx, 2017)。基于此，深入探究抑郁的发生发展机制对个体的健康发展具有极其重要的现实意义。

双生子研究表明抑郁的发生具有遗传基础，其遗传率在 31%~42%之间(Nes et al., 2013; Sullivan, Neale, & Kendler, 2000)。随着分子遗传学技术的发展以及研究的不断深入，研究者开始从更加微观的基因角度来探究遗传因素对抑郁的影响。已有大量研究表明儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因 Val158Met 多态性是抑郁的重要候选基因位点(Hatzimanolis et al., 2013)。此外，还有多数研究显示 COMT Met 等位基因携带者对负性情绪刺激更敏感，在应对负性情绪刺激时会出现情绪相关脑区活性及功能连接的增强(Drabant et al., 2006; Gohier et al., 2014; Smolka et al., 2005)。这表明负性情绪偏向及其相关脑区可能是 COMT 基因 Val158Met 多态性作用于抑郁的重要中介因素。然而目前尚未有研究能直接验证该假设，有关 COMT 基因 Val158Met 多态性影响抑郁内在机制的文献也较为匮乏。

鉴于此，本文拟在梳理 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的基础上，重点探讨负性情绪偏向在 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间的中介作用及其可能的脑机制，并在此基础上对未来的研究趋势进行展望，以期为该领域相关研究的进一步拓展提供启示。

2 COMT 基因 Val158Met 多态性简介

人类 COMT 基因位于 22 号染色体长臂 1 区 1 带 2 亚带(22q11.2)，包括 6 个外显子、2 个启动子和 2 个开放性阅读框(王美萍，张文新，2010)。COMT 基因主要编码儿茶酚胺氧位甲基转移酶，该酶是脑内一种重要的儿茶酚胺代谢酶，主要降解多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(adrenaline, AD)等单胺类神经递质(曹丛等，2014)。COMT 基因 Val158Met 多态性的

收稿日期：2017-11-26
* 国家自然科学基金青年项目(31500899)、国家自然科学基金面上项目(31671156)和山东省社会科学规划研究项目(16CSZJ21)资助。
通信作者：王美萍，E-mail: wangmeiping@sdnu.edu.cn

编号为 rs4680，该基因多态性是由于第 158 位密码子发生 G (鸟嘌呤)到 A (腺嘌呤)的基因突变，导致密码子编码的氨基酸发生缬氨酸到蛋氨酸(valine-methionine, Val-Met)的置换形成的(Meyer et al., 2016)。COMT 基因 Val158Met 多态性分为 3 种基因型，分别是 Val/Val 基因型、Val/Met 基因型和 Met/Met 基因型。不同基因型编码的酶活性存在差异，其中 Val/Val 基因型编码的酶活性最高，Val/Met 基因型次之，Met/Met 基因型编码的酶活性最低，Val/Val 基因型编码的酶活性比 Met/Met 基因型编码的酶活性高 3~4 倍(Alvim-Soares et al., 2013)。

3 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁的关系

根据已有相关研究所选取的基因位点个数，以及是否包含了环境指标，可以将 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的研究归结为三类：单基因设计研究、单基因−环境设计研究以及多基因−环境设计研究。

3.1 单基因设计研究

采用单基因设计考察 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的研究约起始于 20 世纪 90 年代末，迄今研究结论仍存在分歧。例如，Kunugi 等(1997)以欧洲高加索人为被试(包括 62 名重性抑郁患者，121 名健康被试)进行对照研究，结果表明重性抑郁组的基因型和等位基因频率分布与健康对照组无显著差异。以中国人为被试(包括 250 名重性抑郁患者，300 名健康对照个体)的一项研究则显示，COMT Met 等位基因(Met/Met 型和 Val/Met 型)会增加重性抑郁的发生风险(秦琴等，2013)。此外，还有研究发现 COMT Met 等位基因(Met/Met 型和 Val/Met 型)携带者患抑郁的风险显著低于 Val/Val 型基因携带者，但这种差异仅存在于女性群体中(张晓斌，2012)。通过分析上述资料我们不难发现，样本自身特征(例如种族、性别)的差异可能是导致研究结果存在分歧的原因之一。此外，未受到关注的环境因素或者个体经历的不同也可能在其中起作用。

3.2 单基因−环境设计研究

采用单基因−环境设计考察 COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁影响的研究约起始于 21 世纪初期。绝大部分该类研究显示，外界环境因素能调节 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间的关系。譬如，Drury 等(2010)以 136 名欧洲孤儿为被试(男孩 67 人，女孩 69 人，年龄为 54 个月)进行了一项短期追踪研究，考察了 COMT 基因 Val158Met 多态性与不同抚养环境对抑郁的影响。结果发现，成长于普通抚养机构环境下(高风险组)携带 Val/Val 基因型的孤儿较携带 Met 等位基因的孤儿表现出更高水平的抑郁，而成长于寄养家庭环境下(低风险组)的孤儿，其 COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁水平无显著影响。有趣的是，一项以瑞典 405 名成年抑郁患者(男性患者 116 人，女性患者 289 人，女性平均年龄 44.9 ± 12.0 岁，男性平均年龄 44.0 ± 11.2 岁)和 2151 名健康被试进行的对照研究，探查了 COMT 基因 Val158Met 多态性与风险性环境因素(包括童年期家庭问题、童年期经济问题、去年的消极生活事件、现在的低水平社会支持或社交网络)对抑郁的交互作用，结果却发现，那些携带 Met 等位基因且经历过童年期家庭问题的儿童，在成年后患抑郁的风险更高(Åberg, Fandiño-Losada, Sjöholm, Forsell, & Lavebratt, 2011)。此外，Seib 等(2016)以 150 名澳大利亚女性老年人为被试(年龄在 60~70 岁)的研究显示，携带 COMT Met 等位基因的个体患抑郁的概率更低，但 COMT 基因 Val158Met 多态性与压力性生活事件对抑郁无显著交互作用。上述研究发现提示我们，COMT Val158Met 多态性与抑郁的关系很可能是随年龄增长而动态变化的。倘若如此，当不同的研究所选取的被试处于不同发展阶段时，所获得研究结论往往不一致，甚至截然相反就不足为怪了。

此外，有研究显示 COMT 基因 Val158Met 多态性与环境因素对抑郁的交互作用存在性别差异(Nyman et al., 2011)。譬如，Nyman 等(2011)的一项长期追踪研究选取了 5225 名芬兰人为被试(男生 2509 人，女生 2716 人，年龄为 31 岁)，考察了早期压力性环境与 COMT 基因 Val158Met 多态性对成年期抑郁的影响。结果表明，携带 COMT Val 等位基因的男性个体在经历了早期压力性环境后罹患抑郁的风险增加，但在女性群体中不存在这种现象。由此可推断，被试性别比例的不同或许是导致上述分歧的重要原因之一。此外，测量工具和环境指标方面的差异也可能是原因所在。已知上述 Drury 等(2010)、Åberg 等(2011)、Nyman 等(2011)的研究分别选取了 PAPA (Preschool Age

Psychiatric Assessment)、DSM-IV (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)、HSCL-25 (Hopkins Symptom Check List)三种不同的测量工具对抑郁进行测查。而且, Drury 等(2010)的研究是以普通抚养机构环境(高风险组)和寄养家庭环境(低风险组)作为环境指标, Åberg 等(2011)是以童年期家庭问题(包括失去父母、父母离婚等)作为环境指标, 而 Nyman 等(2011)的研究则同时选取了两种早期的压力性环境指标, 第一种是早期的神经生理指标, 主要指胎儿的生长环境和第一年的神经发育状况; 第二种是早期的社会情感指标, 主要指怀孕期与童年早期的家庭环境。另外, 近年来生物学领域的研究表明, 同一递质系统或者不同递质系统的基因之间存在相互影响(Nielsen et al., 2015; Lohoff, 2014), 因此其他未考察的候选基因的作用也可能是导致已有结论存在分歧的另一原因。

3.3　多基因−环境设计研究

多基因−环境设计研究能够同时考察 COMT 基因 Val158Met 多态性与其他候选基因及环境因素对抑郁的交互作用。目前采用该设计的研究所选取的环境因素主要是压力性生活事件、同伴侵害等消极环境, 所涉及到的其他候选基因主要包括 5-羟色胺转运体启动子区(serotonin transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)基因、单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA)基因、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因等, 其中 5-HTTLPR 基因与 MAOA 基因受到的关注相对较多。

5-HTTLPR 基因是 5-羟色胺转运体(serotonin transporter, 5-HTT)基因的一种常见多态性。它包括低转录活性的 S 等位基因和高转录活性的 L 等位基因, 可以调节 5-羟色胺转运体的生成量, 而 5-羟色胺转运体可以调控突触间隙中 5-羟色胺的浓度(Priess-Groben & Hyde, 2013)。此外, COMT 基因 Val158Met 多态性主要通过 COMT 代谢酶实现对多巴胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质的降解。以上两种不同递质系统的基因多态性, 都有降低单胺类神经递质水平的作用。基于此, 研究者推测二者可能交互作用于抑郁, 并展开了相关研究。譬如, Conway, Hammen, Brennan, Lind 和 Najman (2010)的研究以 384 名 15 岁的澳大利亚青少年为被试, 直接考察了 COMT 基因 Val158Met 多态性、5-HTTLPR 基因多态性和长期的家庭压力三者对抑郁的影响。结果显示, 同时携带 5-HTTLPR LL 基因型与 COMT Val/Val 基因型的个体, 在经历长期家庭压力之后患抑郁的风险更低。

此外, 也有研究探讨了同属于多巴胺递质系统的 MAOA 基因与 COMT 基因对抑郁的交互作用。MAOA 基因负责编码单胺氧化酶 A, 该酶是多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺等单胺类神经递质的主要代谢酶, 与 COMT 代谢酶的生物功能相似。两基因可能交互作用于多巴胺神经传递, 进而影响抑郁(Schabram et al., 2013)。因此, 有研究以 757 名中国汉族男青少年为被试考察了 COMT 基因 Val158Met 多态性、MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的作用。结果显示, 同时携带 COMT Met 等位基因和 MAOA G 等位基因的男青少年在经历同伴侵害之后, 患抑郁的风险更高(曹丛, 王美萍, 曹衍淼, 纪林芹, 张文新, 2017)。

总体而言, 有关 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的多基因−环境设计研究愈来愈受关注, 但是目前该类研究数量仍然较少。此外, 近年来, 许多研究者开始采用情绪刺激任务或脑成像技术来探究 COMT 基因 Val158Met 多态性在负性情绪偏向或相关脑区中的作用, 这为深入揭示 COMT 基因 Val158Met 多态性作用于抑郁的内在机制提供了可能。

4　负性情绪偏向的中介作用及其可能的脑机制

COMT 基因 Val158Met 多态性影响抑郁的内在机制是目前抑郁研究领域颇受关注的研究课题。其中负性情绪偏向是诱发抑郁的关键因素(Jenness, Hankin, Young, & Smolen, 2016)。现有的文献资料显示, 在情绪刺激加工过程中, COMT 基因 Val158Met 多态性与个体的负性情绪偏向存在显著关联(Herrmann et al., 2009), 相较于 Val 等位基因携带者, Met 等位基因携带者对负性情绪刺激表现出更为显著的反应偏向(Herrmann et al., 2009)。此外, 现有研究还表明, 抑郁与个体的愤怒、悲伤、恐惧、厌恶等负性情绪确实存在显著关联(黄敏儿, 郭德俊, 2001; 雍那等, 2014), 在情

绪刺激加工过程中, 抑郁患者相较于健康个体有更高水平的负性情绪偏向(Gollan et al., 2015)。这可能是由于抑郁患者对负性情绪刺激存在返回抑制能力不足, 导致个体难以抗拒负性事件的干扰, 容易遭受不良情绪的困扰, 进而增加了抑郁发生发展的可能性(戴琴, 冯正直, 2009)。由此可见, 负性情绪偏向可能在 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间起中介作用。此外, 来自脑科学领域的研究进一步显示, COMT 基因 Val158Met 多态性与前额叶皮层、边缘系统的活性以及功能连接密切相关(Domschke et al., 2012; Weiss et al., 2007; Williams et al., 2010)。由此我们推断, COMT 基因 Val158Met 多态性影响抑郁的可能的内在机制是: COMT 基因 Val158Met 多态性可能会影响情绪相关脑区的活性和功能连接, 改变个体的情绪加工偏向, 而由此产生的负性情绪偏向会增加抑郁的发生风险。由于目前尚未有研究能够对我们提出的 COMT 基因–脑–负性情绪偏向这一假设进行验证, 所以本文将在现有相关研究的基础上, 重点分析 COMT 基因 Val158Met 多态性与负性情绪偏向的关系以及相关的脑机制。

4.1 COMT 基因 Val158Met 多态性与负性情绪偏向的关系

有关 COMT 基因 Val158Met 多态性与负性情绪偏向关系的多数研究表明, Met 等位基因能提高个体对负性情绪材料的神经敏感性, 同时会降低对正性情绪材料的神经敏感性(Williams et al., 2010), 该结论也得到了一些实证研究的支持。譬如, Herrmann 等(2009)以 81 名健康成年个体为被试, 通过参与者观看国际情感图片系统(International Affective Picture System, IAPS)中的情绪材料, 来考察 COMT 基因 Val158Met 多态性与厌恶性刺激加工的关系。结果显示, 与 Val/Val 基因型携带者相比, 携带 Met/Met 基因型的个体对厌恶性刺激更为敏感, 表现出更多的注意偏向。该现象符合稳定型与阶段型多巴胺信号模型(the model of tonic and phasic dopamine signaling)的观点, 即认为在加工负性情绪刺激时, 前额叶皮层中稳定型多巴胺水平的提高会导致个体的注意力缺乏灵活性, 即出现注意转移困难(Herrmann et al., 2009)。因而与 Val/Val 基因型相比, Met 等位基因会造成皮层中稳定型多巴胺(tonic dopamine)含量的增加及皮层下阶段型多巴胺(phasic dopamine)含量的减少, 这种模式可能会导致工作记忆和执行功能中神经网络状态的稳定性增加, 灵活性减少(Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004)。因此, 个体更新与转移注意力的能力降低, 继而表现出对负性情绪刺激的注意转移困难, 诱发负性情绪偏向。之后, Gohier 等(2014)的研究以 275 名健康的高加索成年个体为被试, 要求参与者完成情绪面孔识别任务。该任务共分为恐惧、愤怒、悲伤、快乐四种实验条件, 每种实验条件下情绪性面孔与中性面孔需要按照一定数量比例混合在一起呈现。结果表明, 与携带 Val/Val 基因型的个体相比, 携带 Met/Met 基因型的个体对愤怒的情绪面孔有更强烈的反应偏向, 同时 Met/Met 基因型携带者对愤怒面孔刺激的反应偏向显著高于对快乐面孔刺激的反应偏向。

由此可见, 负性情绪偏向确实在 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系间扮演重要角色, 它可能作为一种中介变量影响抑郁。与此同时, 愈来愈多的研究者开始积极探查 COMT 基因 Val158Met 多态性与负性情绪偏向的脑机制问题。

4.2 COMT 基因 Val158Met 多态性作用于负性情绪偏向的脑机制

随着神经影像学的发展, COMT 基因 Val158Met 多态性对情绪刺激任务中相关脑区的影响日益受到研究者的关注。相当一部分研究表明, 在情绪加工过程中, Met 等位基因的数量与前额叶皮层(如腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex)、眶额叶皮层(orbitofrontal cortex))、杏仁核、丘脑(thalamus)、海马(hippocampus)等情绪相关脑区的活性及边缘系统–前额叶皮层(如杏仁核–眶额叶皮层、杏仁核–腹外侧前额叶皮层、海马–眶额叶皮层)的功能连接(functional connectivity)密切相关(Drabant et al., 2006; Rasch et al., 2010)。

譬如, Smolka 等人(2005)的一项颇具影响的研究以 35 个健康的高加索成年个体为被试(女性 9 人, 男性 26 人), 考察情绪加工过程中 COMT 基因 Val158Met 多态性对杏仁核和前额叶皮层脑区活性的影响。结果发现, 在加工不愉悦的视觉刺激时, 个体携带的 Met 等位基因数量与边缘系统(左侧海马、右侧杏仁核、右侧丘脑)、前额叶区域(两侧的腹外侧前额叶皮层、右侧的背外侧前额叶皮层)、视觉空间注意系统(两侧梭状回、左侧顶下小叶)的激活水平呈显著正相关。之后, Rasch 等

(2010)开展了一项验证性研究，该研究同样发现个体在应对负性情绪刺激时，Met 等位基因数量的增加会导致前额叶皮层、边缘系统等情绪相关脑区的活性显著增强，而且还发现右侧杏仁核–右侧眶额叶皮层的功能连接也相应增强。众所周知，边缘系统，特别是杏仁核，是情绪处理的核心脑区，因而情绪加工过程中该脑区会出现显著激活。与此同时，研究还发现，边缘系统激活水平的增加往往伴随着与情绪管理有关的前额叶激活水平的显著增强。Smolka 等(2005)认为前额叶区域的过度激活可能是个体为调节负性情绪刺激的敏感性所做的额外努力，是一种脑区激活补偿机制，该机制试图通过前额叶等脑区的过度激活来实现对负性情绪刺激的有效控制(Opmeer et al., 2013)。如此看来，杏仁核–眶额叶皮层、杏仁核–腹外侧前额叶皮层及海马–眶额叶皮层的功能连接的增强可能同样是为了实现这一补偿机制而出现的。具体而言，前额叶皮层(如腹外侧前额叶皮层、眶额叶皮层等)与情绪管理和行为抑制有关，它可以通过自身的激活状态来调节占优势的情感反应，降低抑郁等精神障碍的发生风险(Rolls & Grabenhorst, 2008; Torregrossa, Quinn, & Taylor, 2008)。因此，携带 Met 等位基因的个体，可能需要额外的认知资源(即需要眶额叶、额下回等脑区的过度激活)去调控占优势的负性情感反应(Drabant et al., 2006)，导致个体更早达到与情绪加工和整合有关的系统的负载限制，从而对负性情绪状态表现出更差的复原能力(Smolka et al., 2005)。情绪复原力(emotional resilience)的降低可能会增加个体抑郁的发生风险(Loh, Schutte, & Thorsteinsson, 2014)。

尽管上述研究已表明 COMT Met 等位基因与情绪相关脑区活性与功能连接密切相关，但目前尚未有研究对 COMT 基因–脑–负性情绪偏向这一理论假设进行直接验证。然而令人高兴的是，Williams 等(2010)的研究为该假设提供了部分证据支持。该研究以 46 名健康的欧洲成年个体为被试(男性 25 人，女性 21 人)，分别考察了 COMT 基因 Val158Met 多态性对情绪相关脑区的影响，以及情绪相关脑区对负性情绪偏向的影响。实验情境分为无掩蔽的条件(unmasked conditions, consciously identified)与有掩蔽的条件(masked conditions, to prevent conscious detection)，被试分别在两种实验条件下对呈现的恐惧面孔和高兴面孔进行感知。结果发现，被试在无掩蔽条件下(有意识的)感知恐惧面孔时，COMT Met 等位基因的数量能显著正向预测脑干(brainstem)、杏仁核、基底神经节(basal ganglia)和内侧前额叶区域(medial prefrontal regions)的激活水平，在无掩蔽条件下感知高兴面孔时，COMT Met 等位基因的数量则显著负向预测上述这些脑区的激活水平。而在有掩蔽条件下(无意识的)感知恐惧或高兴面孔时，Met 等位基因数量与脑干激活水平之间也呈现出同样的关系模式。此外，该研究还发现，脑干、杏仁核、基底神经节和内侧前额叶区域的激活水平越高，被试的负性情绪偏向(而非正性情绪偏向)水平也越高。该项研究虽然没有直接考察 COMT 基因–脑–负性情绪偏向这一假设，但是首次探讨了情绪相关脑区与负性情绪偏向的可能关联，弥补了以往研究的不足，间接验证了我们的理论假设。

必须说明的是，尽管绝大多数研究表明 COMT Met 等位基因与负性情绪偏向的发生密切相关，但是仍然有少数研究报告了相反的结果，即认为 Val 等位基因对负性情绪刺激更敏感(Weiss et al., 2007)。同时在应对负性情绪刺激时，随着 Val 等位基因数量的增加，情绪相关脑区的活性相应增强(Domschke et al., 2012)。目前导致这小部分结果与以往研究结论完全相反的原因仍有待进一步考察。

5　小结与展望

梳理既有文献可知，COMT 基因 Val158Met 多态性在抑郁的发生中扮演重要角色，种族因素和年龄因素可能作为调节变量影响二者间的关系。除此之外，性别差异也会影响 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁的关系，但其潜在的神经生物机制尚不清楚。近年来，有关 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的多基因–环境设计逐渐受到关注，但该类研究选取的环境指标多为消极环境，同时缺乏对相关脑机制的考察。基于以上现状的分析，未来研究可从如下几方面进行深入探查：

(1)重视种族因素和年龄因素对 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁的影响。

已有大量研究考察了 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间的关系，但被试多为高加索群

体。不同种族群体的 COMT 基因 Val158Met 多态性的频率分布存在很大差异, 如高加索群体与墨西哥群体的 Met 等位基因频率分布分别是 0.54 和 0.63, 亚洲群体与非洲群体 Met 等位基因的频率分布分别是 0.29 和 0.34 (González-Castro et al., 2013)。COMT 基因 Val158Met 多态性的不同频率分布可能与抑郁密切相关。例如近期的一项元分析显示, 在欧洲被试中携带 Val 等位基因的个体患抑郁的风险更高, 在东亚被试中携带 Met 等位基因的个体罹患抑郁的风险更高(Wang, Ma, Yuan, Su, & Li, 2016)。目前有关 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的种族差异研究并不多见, 因此, 未来我们可以积极开展跨种族研究以更科学地揭示二者的关系及其作用机制。此外, 如前所述, 年龄因素可能会导致研究结果存在差异。研究者可采用纵向研究设计来进一步探查 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间的关系。

(2)深入揭示 COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁影响的性别差异。

尽管已有研究显示, COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁的关系存在性别差异, 但其潜在的神经生物机制尚不清楚。已知女性雌激素可以抑制 COMT mRNA 的表达, 降低 COMT 的酶活性, 因此男性前额叶中 COMT 酶活性比女性高约 17% (Chen, 2005)。酶活性的高低会进一步影响脑内多巴胺的含量, 这可能是导致 COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁的影响存在性别差异的部分原因。然而, 目前有关女性雌激素效应对抑郁影响的说法并不一致。例如, 有的研究认为雌激素可能会增加女性抑郁的发生风险, 特别是那些携带低活性 Met/Met 基因型的女性, 由于拥有最低的 COMT 酶活性, 多巴胺的含量相对较高, 对负性刺激更敏感且情绪复原力降低, 因而患抑郁的风险更高。而有的研究则认为, 多巴胺对大脑的突触可塑性有重要影响, 而携带 Val/Val 基因型的个体, 特别是男性, 因所携带的多巴胺含量较低, 其突触可塑性的相关机制可能会受到干扰(Sheikh et al., 2013), 导致更易罹患抑郁。因此, 未来研究可进一步探究雌激素效应对 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁关系的影响, 以深入揭示 COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁影响的性别差异问题。

此外, 采用追踪研究调查上述性别差异问题也是十分必要的。女性雌激素水平会随年龄增长而发展变化, 通常在青少年时期迅速增加, 并逐渐接近至成人水平, 因而不同年龄阶段女性体内的多巴胺含量往往是不同的。另外, 当女性处于生理周期或怀孕期等特殊阶段时, 其体内也会发生相应的生理变化, 这亦可能影响中枢系统中多巴胺的神经传递(Kempton et al., 2009)。因此, COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁影响的性别差异可能是不稳定的, 或者是动态变化的, 后续研究可采用追踪设计对此问题进行深入探究。

(3)进一步考察 COMT 基因 Val158Met 多态性作用于抑郁的内在机制。

总体而言, 现有关于 COMT 基因 Val158Met 多态性作用于抑郁的内在机制的研究主要存在以下几个方面的问题:第一, 如前所述, COMT 基因 Val158Met 多态性影响抑郁的可能的内在机制是: COMT 基因 Val158Met 多态性影响情绪相关脑区的活性和功能连接, 进而影响个体的情绪偏向, 而由此产生的负性情绪偏向会增加抑郁的发生风险, 但是目前尚未有研究能够对此假设进行直接验证; 第二, 已有相关研究主要采用单基因–环境设计, 而作为一个单基因位点, COMT 基因 Val158Met 多态性对抑郁的效应往往是微弱的; 第三, 在环境指标方面, 既有相关研究主要选取了消极环境指标(如童年期创伤、同伴侵害), 缺乏对积极环境指标(如父母积极教养、良好的友谊质量)的考察。因此未来研究可以围绕上述假设, 采用多基因–环境设计, 并综合运用积极与消极环境指标, 同时考察相关脑区和负性情绪偏向在 COMT 基因 Val158Met 多态性与抑郁间的作用。

其次, 单纯从脑机制来看, 目前的研究主要关注腹外侧前额叶皮层、眶额叶皮层、杏仁核、海马以及这些脑区间的功能连接, 缺乏对其他情绪相关脑区活性及功能连接的探究。但是 Schraa-Tam 等(2012)的研究已表明, 相较于正性情绪刺激, 小脑对负性情绪刺激更敏感且激活水平更显著。此外, Badgaiyan (2010)的研究显示, 纹状体可以通过释放多巴胺来调节负性情绪偏向。不仅如此, 前扣带回皮层和脑岛在应对负性情绪刺激时也存在显著激活(Denny et al., 2014; Etkin, Egner, & Kalisch, 2011)。因此, 今后研究可以加强对其他情绪相关脑区(如小脑、纹状体、前扣带回皮层、脑岛)活性及功能连接(如腹侧纹状体–杏仁核、前扣带回皮层–眶额叶皮层、脑岛–前扣带回皮层)

的考察, 以更全面地探查情绪相关脑区的活动模式对抑郁的影响。另外, 已有的相关研究主要侧重对脑区功能层面的考察, 即脑区的激活水平和功能连接强度, 缺乏对脑区结构层面(例如杏仁核、海马等脑区的灰质体积变化)的研究, 这不利于我们全面了解脑区结构变化与功能改变间的关系。已有研究表明, 前扣带回灰质体积更大的个体, 其对负性情绪刺激更敏感(Carlson et al., 2012), 这说明前扣带回脑区的结构改变可能影响相应的脑区功能, 进而增加抑郁的发生风险。因此, 未来研究需对脑结构和脑功能的改变有一个整体认识, 以期全面揭示 COMT 基因 Val158Met 多态性作用于抑郁的脑机制。

参考文献

曹丛, 王美萍, 曹衍淼, 纪林芹, 张文新. (2017). MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害对男青少年早期抑郁的交互作用: COMT 基因 Val158Met 多态性的调节效应. *心理学报, 49*(2), 206–218.

曹丛, 王美萍, 张文新, 纪林芹, 陈亮, 陈欣银. (2014). COMT 基因 rs6267 多态性与母亲教养行为对青少年身体攻击和关系攻击的交互作用. *心理学报*, *46*(10), 1486–1497.

戴琴, 冯正直. (2009). 抑郁个体对情绪面孔的返回抑制能力不足. *心理学报, 41*(12), 1175–1188.

黄敏儿, 郭德俊. (2001). 大学生情绪调节方式与抑郁的研究. *中国心理卫生杂志, 15*(6), 438–441.

秦琴, 仇玉莹, 张晓斌, 李申, 刘莹, 赵永萍, ... 李洁. (2013). 儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因多态性与重性抑郁障碍的关联研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, *22*(10), 905–907.

王美萍, 张文新. (2010). COMT 基因多态性与攻击行为的关系. *心理科学进展, 18*(8), 1256–1262.

雍那, 杜莲, 胡华, 黄庆玲, 杨祥英, 蒙华庆. (2014). 抑郁症患者攻击行为与应对方式、焦虑、抑郁的关系. *第三军医大学学报, 47*(11), 1133–1137.

张晓斌. (2012). *COMT(Vall58Met)基因多态性、生活事件与重性抑郁障碍的相关性研究*(硕士学位论文). 天津医科大学.

Åberg, E., Fandiño-Losada, A., Sjöholm, L. K., Forsell, Y., & Lavebratt, C. (2011). The functional Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a swedish population-based study. *Journal of Affective Disorders, 129*(1–3), 158–166.

Alvim-soares, A., Miranda, D., Campos, S. B., Figueira, P., Romanosilva, M. A., & Correa, H. (2013). Postpartum depression symptoms associated with Val158Met COMT polymorphism. *Archives of Women's Mental Health, 16*(4), 339–340.

Badgaiyan, R. D. (2010). Dopamine is released in the striatum during human emotional processing. *NeuroReport, 21*(18), 1172–1176.

Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology, 29*(11), 1943–1961.

Carlson, J. M., Beacher, F., Reinke, K. S., Habib, R., Harmon-Jones, E., Mujica-Parodi, L. R., & Hajcak, G. (2012). Nonconscious attention bias to threat is correlated with anterior cingulate cortex gray matter volume: A voxel-based morphometry result and replication. *NeuroImage, 59*(2), 1713–1718.

Chen, J. J. (2005). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics, 76*(6), 1089–1089.

Conway, C. C., Hammen, C., Brennan, P. A., Lind, P. A., & Najman, J. M. (2010). Interaction of chronic stress with serotonin transporter and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in predicting youth depression. *Depression and Anxiety, 27*(8), 737–745.

Denny, B. T., Fan, J., Liu, X., Guerreri, S., Mayson, S. J., Rimsky, L., ... Koenigsberg, H. W. (2014). Insula-amygdala functional connectivity is correlated with habituation to repeated negative images. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*(11), 1660–1667.

Domschke, K., Baune, B. T., Havlik, L., Stuhrmann, A., Suslow, T., Kugel, H., ... Dannlowski, U. (2012). Catechol- O-methyltransferase gene variation: Impact on amygdala response to aversive stimuli. *NeuroImage, 60*(4), 2222–2229.

Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry, 63*(12), 1396–1406.

Drury, S. S., Theall, K. P., Smyke, A. T., Keats, B. J., Egger, H. L., Nelson, C. A., ... Zeanah, C. H. (2010). Modification of depression by COMT Val158Met polymorphism in children exposed to early severe psychosocial deprivation. *Child Abuse & Neglect, 34*(6), 387–395.

Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences, 15*(2), 85–93.

Gohier, B., Senior, C., Radua, J., El-Hage, W., Reichenberg,

A., Proitsi, P., ... Surguladze, S. A. (2014). Genetic modulation of the response bias towards facial displays of anger and happiness. *European Psychiatry, 29*(4), 197–202.

Gollan, J. K., Hoxha, D., Hunnicutt-Ferguson, K., Norris, C. J., Rosebrock, L., Sankin, L. & Cacioppo, J. (2015). Twice the negativity bias and half the positivity offset: Evaluative responses to emotional information in depression. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 52*, 166–170.

González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C., Juárez-Rojop, I., Garcia, S. P., Genis, A., Nicolini, H., & Narváez, L. L. (2013). Distribution of the Val108/158Met polymorphism of the COMT gene in healthy mexican population. *Gene, 526*(2), 454–458.

Hatzimanolis, A., Vitoratou, S., Mandelli, L., Vaiopoulos, C., Nearchou, F. A., Stefanis, C. N., ... Stefanis, N. C. (2013). Potential role of membrane-bound COMT gene polymorphisms in female depression vulnerability. *Journal of Affective Disorders, 148*(2–3), 316–322.

Herrmann, M. J., Würflein, H., Schreppel, T., Koehler, S., Mühlberger, A., Reif, A., ... Fallgatter, A. J. (2009). Catechol-O-methyltransferase Val^{158}Met genotype affects neural correlates of aversive stimuli processing. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 9*(2), 168–172.

Jankowska, A. M., Lewandowska-Walter, A., Chalupa, A., Jonak, J., Duszynski, R., & Mazurkiewicz, N. (2015). Understanding the relationships between attachment styles, locus of control, school maladaptation, and depression symptoms among students in foster care. *School Psychology Forum, 9*(1), 44–58.

Jenness, J. L., Hankin, B. L., Young, J. F., & Smolen, A. (2016). Stressful life events moderate the relationship between genes and biased attention to emotional faces in youth. *Clinical Psychological Science, 4*(3), 386–400

Kempton, M. J., Haldane, M., Jogia, J., Christodoulou, T., Powell, J., Collier, D., ... Frangou, S. (2009). The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: A fMRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 12*(3), 371–381.

Kunugi, H., Vallada, H. P., Hoda, F., Kirov, G., Gill, M., Aitchison, K. J., ... Collier, D. A. (1997). No evidence for an association of affective disorders with high-or low-activity allele of catechol-O-methyltransferase gene. *Biological Psychiatry, 42*(4), 282–285.

Loh, J. M. I., Schutte, N. S., & Thorsteinsson, E. B. (2014). Be happy: The role of resilience between characteristic affect and symptoms of depression. *Journal of Happiness Studies, 15*(5), 1125–1138.

Lohoff, F. (2014). Influence of DAT1 and DRD2 gene variants on antidepressant response in generalised anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology, 24*(Supplement 2), S617–S618.

Meyer, B. M., Huemer, J., Rabl, U., Boubela, R. N., Kalcher, K., Berger, A., ... Pezawas, L. (2016). Oppositional COMT Val158Met effects on resting state functional connectivity in adolescents and adults. *Brain Structure and Function, 221*(1), 103–114.

Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the world health surveys. *The Lancet, 370*(9590), 851–858.

Nes, R. B., Czajkowski, N. O., Røysamb, E., Ørstavik, R. E., Tambs, K., & Reichborn-Kjennerud, T. (2013). Major depression and life satisfaction: A population-based twin study. *Journal of Affective Disorders, 144*(1–2), 51–58.

Nielsen, M. G., Congiu, C., Bortolomasi, M., Bonvicini, C., Bignotti, S., Abate, M., ... Minelli, A. (2015). MTHFR: Genetic variants, expression analysis and COMT interaction in major depressive disorder. Journal of Affective Disorders, 183, 179–186.

Nyman, E. S., Sulkava, S., Soronen, P., Miettunen, J., Loukola, A., Leppä, V., ... Paunio, T. (2011). Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based Finnish birth cohort. *BMJ Open, 1*(1), 1–13.

Ohtani, T., Nishimura, Y., Takahashi, K., Ikedasugita, R., Okada, N., & Okazaki, Y. (2015). Association between longitudinal changes in prefrontal hemodynamic responses and social adaptation in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders, 176*, 78–86.

Opmeer, E. M., Kortekaas, R., Van Tol, M. J., Van der Wee, N. J., Woudstra, S., Van Buchem, M. A., & Aleman, A. (2013). Influence of COMT Val158Met genotype on the depressed brain during emotional processing and working memory. *Plos One, 8*(9), e73290.

Penninx, B. W. (2017). Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 74*(Part B), 277–286.

Priess-Groben, H. A., & Hyde, J. S. (2013). 5-HTTLPR x stress in adolescent depression: Moderation by maoa and gender. *Journal of Abnormal Child Psychology, 41*(2), 281–294.

Rasch, B., Spalek, K., Buholzer, S., Luechinger, R., Boesiger, P., De Quervain, D. J., & Papassotiropoulos, A. (2010). Aversive stimuli lead to differential amygdala activation and connectivity patterns depending on catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype. *Neuroimage, 52*(4),

1712–1719.

Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Progress in Neurobiology, 86*(3), 216–244.

Schabram, I., Eggermann, T., Siegel, S. J., Gründer, G., Zerres, K., & Vernaleken, I. (2013). Neuropsychological correlates of transcription factor AP-2Beta, and its interaction with COMT and MAOA in healthy females. *Neuropsychobiology, 68*(2), 79–90.

Schraa-Tam, C. K., Rietdijk, W. J., Verbeke, W. J., Dietvorst, R. C., Van den Berg, W. E., Bagozzi, R. P., & De Zeeuw, C. I. (2012). fMRI activities in the emotional cerebellum: A preference for negative stimuli and goal-directed behavior. *The Cerebellum, 11*(1), 233–245.

Seib, C., Whiteside, E., Voisey, J., Lee, K., Alexander, K., Humphreys, J., ... Anderson, D. (2016). Stress, COMT polymorphisms, and depressive symptoms in older australian women: An exploratory study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 20*(8), 478–481.

Sheikh, H. I., Kryski, K. R., Smith, H. J., Dougherty, L. R., Klein, D. N., Bufferd, S. J., ... Hayden, E. P. (2013). Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met, polymorphism and depressive symptoms during early childhood. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 162B* (3), 245–252.

Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann, K., ... Heinz, A. (2005). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience, 25*(4), 836–842.

Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 157*(10), 1552–1562.

Torregrossa, M. M., Quinn, J. J., & Taylor, J. R. (2008). Impulsivity, compulsivity, and habit: The role of orbitofrontal cortex revisited. *Biological Psychiatry, 63*(3), 253–255.

Wang, M., Ma, Y., Yuan, W., Su, K., & Li, M. D. (2016). Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: Effect of ethnicity. *Journal of Neuroimmune Pharmacology, 11*(3), 434–445.

Weiss, E. M., Stadelmann, E., Kohler, C. G., Brensinger, C. M., Nolan, K. A., Oberacher, H., ... Marksteiner, J. (2007). Differential effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(5), 881–887.

Williams, L. M., Gatt, J. M., Grieve, S. M., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Gordon, E., & Schofield, P. R. (2010). COMT Val$^{108/158}$Met polymorphism effects on emotional brain function and negativity bias. *Neuroimage, 53*(3), 918–925.

Association between COMT Val158Met polymorphism and depression

LIU Didi; WANG Meiping; CHEN Pian; ZHANG Wenxin

(*School of Psychology, Shandong Normal University, Jinan* 250014, *China*)

Abstract: The development of depression has important genetic underpinnings. COMT (catechol-O-methyltransferase) Val158Met polymorphism is an important candidate gene locus for depression. At present, the studies associated with the relationship between COMT Val158Met polymorphism and depression mainly adopt single gene design, single gene-environment design and multiple gene-environment design. The researches have demonstrated that negativity bias and its related brain mechanism may play an intermediary role between COMT Val158Met polymorphism and depression. However, the mechanism underlying is still not clear and need to be explored. Future research should focus on issues as the moderation effect of participants' ethnicity, gender and age on the association between COMT Val158Met polymorphism and depression, and further investigate the role of negativity bias and the neuralbiological mechanisms between COMT Val158Met polymorphism and depression by using multiple gene-environment design and comprehensively using positive and negative environmental factors.

Key words: COMT gene; depression; negativity bias; brain mechanism; Val158Met polymorphism